

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut

Marja Popov

MONOAMIINIDE OKSÜDAASI A GEENI
PROMOOTORPIIRKONNA POLÜMORFISMI JA
KESKKONNATEGURITE MÕJU AGRESSIIVSUSELE JA
HÜPERAKTIIVSUSELE 15-AASTASTE NOORTE SEAS

Seminaritöö

Juhendaja: Evelyn Kiive

Läbiv pealkiri: MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju
agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Tartu 2013

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

KOKKUVÕTE

Monoamiinide oksüdaasi A geeni promootorpiirkonna polümorfismide ja keskkonna mõju agressiivsusele ja hüperaktiivsusele 15-aastaste noorte seas.

Seminaritöös uuriti MAOA promootorpiirkonna polümorfismi (MAOA vntr), perekonnasuhete ja stressirohkete elusündmuste mõju ja koosmõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele rahvastikupõhises 15-aastaste noorte valimis (n=583). MAOA genotüübi iseseisvat mõju hüperaktiivse ja agressiivse käitumise avaldumisele ei esinenud. Tulemused näitasid väärkohtlemise ja negatiivsete elusündmuste mõju ATH sümptomite ilmnemisele normpopulatsioonis. MAOA genotüübi ja keskkonnategurite vahel esines interaktsiooniefekt ($p<0,05$) – keskendumisraskuste skoor oli kõrgem MAOA madala aktiivsusega alleeli kandjatel, kes olid kogenud vähe perekondlikku tuge või rohkem väärkohtlemist.

Märksõnad: monoamiinide oksüdaasi A geen (MAOA), hüperaktiivsus, agressiivsus, soojus, väärkohtlemine, negatiivsed elusündmused

ABSTRACT

The effect of monoamine oxidase gene promoter polymorphisms and the environment on aggressive and hyperactive behaviour among 15-year-olds.

The study focuses on analyzing how MAOA gene promoter polymorphism (MAOA vntr) interacts with environmental adversity in determining aggressive and hyperactive behaviour among 15-year-olds (n=583). The study found no significant association between MAOA genotype and hyperactivity or aggression. MAOA vntr polymorphism interacts significantly ($p<0,05$) with family warmth and maltreatment in order to provoke concentration difficulties, specifically, the low-activity allele of the MAOA vntr polymorphism carriers in the low warmth and high maltreatment groups show significantly higher concentration difficulty scores than the rest.

Keywords: monoamine oxidase A (MAOA) gene, hyperactivity, aggressiveness, warmth, maltreatment, negative life events

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

SISSEJUHATUS

Molekulaargeneetika huvides pole olnud geneetilisi ja keskkonnamõjusid kvantifitseerida, vaid pigem leida käitumise aluseks olevad kandidaatgeenid. Käitumise avaldumist võivad mõjutada aga ka muud taustageenid, keskkonnatingimused ja juhus. Sellisest taustsüsteemist on vähem teada, kuid juba praeguseks on selge, et käitumise avaldumine ei sõltu ainult geenide ja keskkonna üksikutest lisanduvatest mõjudest, vaid ka nende ühisest koostoimest (Rutter, 2007).

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) on neuroloogiline käitumishäire, mis mõjutab inimese võimet keskenduda käesolevale ülesandele ning piirata oma käitumist eale vastavalt. ATH-l on mitu alatüüpi: valdavalt tähelepanematu (*predominantly inattentive*), valdavalt hüperaktiivne-impulsiivne (*predominantly hyperactive-impulsive*) ja kombineeritud (*combined*) (Diagnostic and Statistical Manual-IV, Text Revision, 2013). ATH sümptomid ilmnevad tavaliselt enne 7. eluaastat (Gittelman jt, 1985) ning enamasti ATH diagnoositakse lapsepõlves (Diagnostic and Statistical Manual-IV, Text Revision, 2013). Maailmas on selle häire esinemissagedus 8-12% (Faraone jt, 2003), seda esineb suurel määral kooliealiste laste hulgas (4-10%), rohkem poistel kui tüdrukutel ning enamasti jääb see mingil määral püsima ka täiskasvanueas (Cheon jt, 2009). ATH sümptomeid võib leida ka normpopulatsioonis (Harro jt, 2001; Kiive jt, 2007; Kiive jt, 2010; Kurrikoff, 2012). Antud töös ei uurita häiret, vaid agressiivse, impulsiivse-hüperaktiivse käitumise ja keskendumisraskuste, tähelepanupuudulikkuse ning motoorse rahutuse ilmnemist rahvastikupõhises valimis.

ATH on suurel määral päritav (70-90%) ning polügeense päritoluga (Cheon jt., 2009). Uurimused on näidanud, et ATH avaldumine võib olla seotud geenidega X kromosoomil (Rommelse jt, 2008). Monoamiinide oksüdaasi A geen (MAOA) on üks neist, mida on uuritud kui ATH võimalikku põhjustajat. Geen, mis kodeerib MAOA-d, asub X kromosoomil Xp11.23-11.4

MAO-A on ensüüm, mis osaleb monoamiinide katabolismis. MAOA-d leidub põhiliselt katehhoolaminergilistes neuronites ajus (Levy jt, 1989). MAOA eelistatud substraatideks on serotoniin (5-HT) ja noradrenaliin (Bach jt, 1988). Molekulaargeneetilised uurimused on näidanud, et need geenid, mis kodeerivad monoamiinsete neurotransmitterite retseptoreid ja ensüüme, on kõige tõenäolisemalt ATH-ga seotud.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Serotonergiline süsteem võib olla seotud ATH tekkimise ja püsijäämisega. Näiteks on leitud, kuidas keskse 5-HT funktsiooni vähenemisega 8-11-aastastel ATH sümptomid (eriti hüperaktiivsus-impulsiivsus) vähenevad kasvava eaga (Li jt, 2007). MAOA mõjutab agressiivsust neurotransmitterite taseme muutumise kaudu. MAOA puudulikkust, mida põhjustab MAOA geeni punktmutatsioon, on Hollandi meestel leitud korreleeruvat impulsiivse agressiivsusega (Brunner jt, 1993). MAOA geeni deletsioon hiirtel on seotud ründava agressiivsuse esinemissageduse tõusuga, isegi olenemata kõrgendatud 5-HT tasemest (Cases jt, 1995). Senised uurimistulemused annavad põhjuse nimetatud geeni ja ATH sümptomite vahelise seose uurimiseks normpopulatsioonil.

Normpopulatsioonis varieerub MAOA aktiivsuse tase suuresti. Kordusjärjestuse pikkuse polümorfism (sisaldab varieeruva arvu tandeemseid kordusi), mis asub ekson ühest ülevalpool MAOA regulatoorses piirkonnas, hõlmab 4 tavapärast alleeli, milles on 3-5 30 aluspaari pikkuse järjestuse kordust. *In vitro* eksperimentid osutavad, et need alleelsed erinevused võivad viia kahe kuni kümnekordse erinevuseni MAOA geeni transkriptsioonilises aktiivsuses. Rakuliinid, milles on ekspresseeritud inimese alleelid 2 ja 3 (vastavalt 3.5 ja 4 koopiat 30 nukleotiidi pikkust järjestust), on MAOA geeni ekspressioonitase tunduvalt kõrgem kui rakuliinides, mis ekspresseerisid alleele 1 ja 4 (vastavalt 3 ja 5 koopiat 30 nukleotiidi pikkust järjestust) (Sabol jt, 1998). Kui seda polümorfismi hinnati meeste valimil, siis need, kellel olid alleelid 2 või 3 (kõrge transkriptsiooniaktiivsusega variandid), said kõrgema agressiivsuse ja impulsiivsuse skoorid kui mehed alleelidega 1 või 4. Kõrge aktiivsusega MAOA alleel 3 oli ka sagedamini esinev poistel, keda vanemad ja õpetajad hindasid pidevalt agressiivseteks (Manuck jt, 2000). Samas, teaduslikes töödes on ka madalat MAOA transkriptsiooniaktiivsust seostatud näiteks antisotsiaalse käitumise (Kim-Cohen jt, 2006), agressiivsuse, impulsiivsuse ja alkoholismiga (Jacob jt, 2005). Sellised tulemused peegeldavad, et MAOA aktiivsuse tase ei ole käitumisega üheses seoses ning vajalikud on edasised uurimused.

ATH sümptomite avaldumisel on oluline roll ka keskkonnateguritel (Banaschewski jt, 2010). Lapsed, kes kogevad perekonnasisest vastasseisu, nagu vanematevaheline vägivald või füüsiline väärkohtlemine, erinevad üksteisest vaimse tervise näitude osas (Rutter, 2006; Widom jt, 2001). Paljudel neist on käitumuslikke probleeme ja emotsionaalseid raskuseid, samas osad lapsed on tugevamad ja paremini funktsioneerivad, kui nende läbielatu lubaks eeldada (Caspi jt, 2002). Teaduslike

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

tööde tulemused näitavad, et üks selgitus käitumise varieeruvusele väärkoheldud indiviidide seas on geenide ja keskkonnatingimuste interaktsioon (GxE), mis seostub MAOA promootorpiirkonna polümorfismidega (Caspi jt, 2002), kus näiteks madala MAOA transkriptsiooniaktiivsusega väärkoheldud lapsed on suurema tõenäosusega antisotsiaalsed (Haberstick jt, 2005) või täiskasvanueas vägivalla eest kriminaalkorras karistatud (Nilsson jt, 2005) kui kõrge MAOA transkriptsiooniaktiivsusega isikud. Geenide ja keskkonna omavahelisest mõjust ATH avaldumisele on võrdlemisi vähe teada ning uurimistulemused on kohati vastakad, näidates, et ilma edasiste interaktsiooniuuringuteta ei saa MAOA ja negatiivsete elusündmuste GxE hüpoteesi käitumise mõjutamisest kinnitatuks lugeda (Kim-Cohen jt, 2006).

Eesmärk

Käesoleva seminaritöö eesmärgiks on uurida MAOA genotüübi, perekonnasuhete ja stressirohkete elusündmuste mõju ja koosmõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele rahvastikupõhises 15-aastaste noorte valimis.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

MEETOD

Valim

Seminaritöö on osa Euroopa noorte südameuuringu (ENSU) ja selle laienduse Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu (ELIKTU) projektist. Seminaritöös on analüüsitud Tartu linna- ja maakonnakoolide katseisikute andmeid, valimi moodustamist on varasemalt detailselt kirjeldatud (Harro jt, 2001).

Antud töö valimina kasutati 583 15-aastase 1989. aastal sündinud katseisiku andmeid. Tüdrukuid on valimis 305 ehk 52,3% ja poisse 278 ehk 47,7%.

Genotüpiseerimine

ENSU käigus võeti vereproovid MAOA vntr-i genotüpiseerimiseks. DNA eraldamise meetodikat on kirjeldatud Hiio 2006. aasta seminaritöös.

MAOA geeni promootorpiirkonna polümorfismi määramiseks (kirjelduse aluseks Paaver jt, 2007) kasutati märgistatud praimeriga PCR reaktsiooni. Edaspidise praimer järjestus oli 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3', tagurpidise 5'-GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA-3'. Edaspidine praimer märgistati värviga 5'-HEX ning tulemused analüüsiti pärast polümeraasi ahelreaktsiooni ABI PRISM 3700 DNA analüsaatoriga. 10% PCR-i produktidest analüüsiti täiendavalt geelelektroforeesil 3% agarosgeelis.

Seminaritöös on MAOA transkriptsiooniaktiivsuse kategoriseerimisel kõrgeks ja madalaks lähtunud Sabol jt (1998) jaotusest. Antud valimi (n=583) poistest (n=278) on kõrge MAOA transkriptsiooniaktiivsusega 138 katseisikut. Madala transkriptsiooniaktiivsusega on 73 poissi. MAOA vntri-i ei genotüpiseeritud 67-l poisil. MAOA vntr-i kõrge transkriptsiooniaktiivsusega tüdrukuid oli 99 ning madalaga 24. MAOA vntr-i genotüpiseerimise käigus saadi andmed 92 MAOA geeni suhtes heterosügootse tüdruku kohta. Tüdrukutest puudusid MAOA vntr-i genotüpiseerimise kohta 90 katseisiku andmed (Tabel 1).

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Tabel 1. 1989. sündinute valimi (n=583) jaotumine, arvestades MAOA geeni promootorpiirkonna aktiivsust ja kordusi

	MAOA vntr aktiivsus	MAOA vntr	Katseisikute arv
Poisid (n=278)	Kõrge	4/4	138
			Kokku: 138
	Madal	3/3	70
		5/5	3
			Kokku: 73
Tüdrukud (n=305)	Kõrge	4/3,5	1
		4/4	98
			Kokku: 99
	Madal	3/3	24
			Kokku: 24
	Madal/kõrge	3/4	91
		3/3,5	1
			Kokku: 92

Psühholoogilised mõõdikud

Analüüsiks kasutati valimi (n=583) järgmisi psühholoogiliste mõõdikute andmeid: näidud Klintebergi 7-punktilisel hüperaktiivsuse skaalal agressiivsuse, motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste osas (n=401); SNAP-IV tulemused tähelepanematuse ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomite kohta (n=429); Tartu perekonnasuhete skaala mõõdetud lähedusest ja toetusest (soojus: n=392), alavääristamisest ja vägivallast (väärkohtlemine: n=428, Tabel 2); negatiivsete elusündmuste skaalaga mõõdetud katseisikute (n=479) läbielatud negatiivsete situatsioonide arv. Käesolevas uurimuses on kasutatud 2004 aastal kogutud andmeid.

af Klintebergi 7-punktiline skaala

Hinnangud noorukite motoorse rahutuse, keskendumisraskuste ja agressiivsuse kohta saadi õpetajatelt, kes tundsid õpilasi vähemalt 3 aastat. Võttes klassi kui referentsgruppi ning pidades silmas õpilaste normaaljaotumist mõõdetava

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

muutuja osas, hinnati 402 õpilast (Tabel 2) af Klintebergi 7-punktilisel skaalal, kus kirjeldatakse käitumise kõige ekstreemsemat avaldumisvormi:

Motoorne rahutus. Õpilase jaoks on tunnis rahulikult istumine väga raske. Ta niheleb püsimatult oma kohal või tahab tunni ajal klassis ringi käia. Ta võib olla ka jutukas ja lärmakas.

Keskendumisraskused. Õpilane ei suuda keskenduda oma tööle ning tema tähelepanu haarab antud hetkel ebaoluline või ta uneleb. Teatud hetkedel võib ta töötada, kuid laskub siis uuesti oma mõttemaailma. Tavaliselt loobub ta kiiresti, isegi, kui tööraskustase on tema võimetele vastav.

Agressiivsus. Õpilane on oma õpetaja ja klassikaaslaste vastu agressiivne. Ta võib näiteks olla häbematu ja käituda kohatult, pidevalt takistada töötamist või õhutada vastuhakule. Talle meeldib klassikaaslaste segamine ja nendega vaidlemine.

Andmed hüperaktiivse käitumise (n=401) osas saadi motoorse rahutuse ja keskendumisraskuste tulemuste kokkuliitmisel (af Klinteberg jt, 1989) 187 poisi ja 214 tüdruku kohta. Keskmise hüperaktiivsuse punktisumma on 5,38 (SD=3,07); poistel 6,37 (SD=3,19) ja tüdrukutel 4,52 (SD=2,68). Keskmise punktisumma agressiivsuse osas on 2,54 (SD=1,43); poistel 2,95 (SD=1,50) ja tüdrukutel 2,19 (SD=1,28).

Järeldavas statistilises analüüsis kasutatakse af Klintebergi 7-punktilise skaala muutujaid pidevtunnustena. Rootsi longituuduuringu põhjal on af Klintebergi skaalal mõõdetud muutujate reliaablus ümardatult 0,80 (Magnusson jt, 1975) ja nende stabiilsus ajas on kõrge (Backteman jt, 1981).

SNAP-IV skaala

Mõõtmaks ATH sümptomeid normpopulatsioonis, kasutati valimil ka 18-st vastavat häiret kirjeldavast väitest koosnevat SNAP-IV skaalat, mille täitsid õpetajad. Iga väite eest oli võimalik saata 0-3 punkti, kusjuures 0 märkis, et väide ei kehti üldse, ja 3, et väide on suurel määral tõene. SNAP-IV skaalal mõõdeti 2 sümptomite alatüüpi: tähelepanematus ja hüperaktiivsus/impulsiivsus; mõlemat alatüüpi kirjeldas 9 väidet (Swanson jt, 2001).

SNAP-IV testitulemuse miinimumiks osutus antud valimil 0 ja maksimumiks 53 punkti, keskmine 11,6 punkti (SD=10,97). Tähelepanupuudulikkuse osas oli miinimum 0 ja maksimum 27, keskmine 7,6 punkti (SD=6,69);

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

hüperaktiivsuse/impulsiivsuse väidete mõõtmistulemused aga järgmised: miinimum 0, maksimum 27, keskmine 4,2 punkti (SD=5,51).

Tartu perekonnasuhete skaala

Tartu perekonnasuhete skaala pandi kokku Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu tarbeks ja mõõdab Cattelli kriteeriumite (Cattell, 1966) kohaselt eraldatud nelja alaskaalat: lähedus, toetus, alavääristamine, vägivald. Tulemuste sarnasus võimaldas koondada läheduse ja toetuse alaskaalad soojuse ning alavääristamise ja vägivalla alaskaalad väärkohtlemise mõõdikuteks. Alaskaalade kohta kehtivaid väiteid mõõdeti Likerti 4- või 5-punktilisel skaalal (Kurrikoff, 2012). Statistilise analüüsi läbiviimiseks jagati soojuse ja väärkohtlemise tulemused mediaani järgi kõrgeteks ja madalateks.

Tabel 2. 1989. aastal sündinud noorte Tartu perekonnasuhete skaala 2004. aasta mõõtmistulemused

Skaala	Sugu	Katseisikute arv	Min...max	Keskmine punktisumma	Standardhälve
Soojus		392	27...103	77,0	14,86
	<i>Poisid</i>	176	28...103	77,3	12,93
	<i>Tüdrukud</i>	216	27...103	76,8	16,28
Lähedus		406	17...73	53,4	11,51
	<i>Poisid</i>	183	20...73	53,9	9,99
	<i>Tüdrukud</i>	223	17...73	53,0	12,63
Toetus		448	8...30	23,3	4,56
	<i>Poisid</i>	200	8...30	23,1	4,31
	<i>Tüdrukud</i>	248	8...30	23,4	4,76
Väärkohtlemine		428	17...70	28,6	8,96
	<i>Poisid</i>	187	17...68	28,0	7,83
	<i>Tüdrukud</i>	241	17...70	29,0	9,73
Alavääristamine		438	10...38	15,6	5,40
	<i>Poisid</i>	196	10...38	15,6	5,17
	<i>Tüdrukud</i>	242	10...38	15,7	5,59
Vägivald		469	7...32	12,9	4,77
	<i>Poisid</i>	209	7...30	12,3	4,11
	<i>Tüdrukud</i>	260	7...32	13,4	5,19

Soojus. Läheduse (n=406, Tabel 2) alaskaalat mõõtis 15 (nt “Minu vanemate abielu on õnnelik”) ja toetuse (n=448, Tabel 4) alaskaalat 7 (nt “Minu perekond toetab mind”) väidet (Kurrikoff, 2012). Läheduse madalaim punktisumma oli 17, kõrgeim 73 ja keskmine 53,4 (SD=11,51). Toetuse punktid jäid vahemikku 8-

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

30 ja keskmine skoor oli 23,3 (SD=4,56). 392-l katseisikul tehti läheduse ja toetuse tulemuste kokkuliitmisel soojuse skaala arvutused, saades keskmiseks punktisummaks 77 (SD=14,86; Tabel 4). Kõrge soojusskooriga oli 194 (85 poissi, 109 tüdrukut) ja madalaga 198 (91 poissi, 107 tüdrukut) katseisikut.

Väärkohtlemine. Alavääristamise (n=438, Tabel 2) skaalat mõõdeti 10 (nt “Mind alavääristatakse kodus”) ja emotsionaalset ja füüsilist vägivalda (n=469, Tabel 4) 7 (nt “Kas sind on keegi sinu perekonnast löönud või oled sa oma perekonnas kogenud füüsilist vägivalda?”) väite abil (Kurrikoff, 2012). Alavääristamise punktid varieerusid 10-38, keskmine skoor oli 15,6 (SD=5,40). Vägivalla alaskaala madalaim punktisumma oli 7, kõrgeim 32 ja keskmine 12,9 (SD=4,77). 428-l katseisikul tehti alavääristamise ja vägivalla tulemuste kokkuliitmisel väärkohtlemise skaala arvutused, saades keskmiseks punktisummaks 28,6 (SD=8,96; Tabel 3). Kõrge väärkohtlemisskoor esines 209-l (93 poissi, 116 tüdrukut) ja madal 219-l (94 poissi, 125 tüdrukut) katseisikul.

Negatiivsete elusündmuste skaala

TÜ Tervishoiu Instituudi ja Psühholoogia Instituudi poolt koostatud laste elukäiku uuriva üldküsimumstiku andmetest nopiti teave järgmistest negatiivse mõjuga elusituatsioonidest: bioloogiliste vanemate lahusus; üksikvanemaga pere; surnud lapsevanem; elamine koos sugulastega või lastekodus või muu peresuhe, mis ei sobi eelnimetatud kategooriatesse; vaesus; kehvad elamistingimused; vanema töötus või töövõimetus; enda kehv tervis; korduv haiglaravil viibimine; trauma viimase aasta jooksul; enesetapp või enesetapukatse perekonnas; enda enesetapukatse; füüsiline vägivald perekonnas ja/või väljaspool perekonda; lapse suhtes tarvitatud füüsiline vägivald perekonnas; füüsiline karistamine lapseas; emotsionaalne vägivald perekonnas ja/või väljaspool perekonda; seksuaalne ahistamine pereliikme poolt ja/või väljaspool perekonda; vägistamiskatse; riskeerivad seksuaalsuhted; hooldamatus joobes vanema tõttu; hooldamata välimus (määratud riided); koolikiusamine; kodust ärajooksmine; tõsised (vaevavad) mured. Iga kogetud negatiivne elusituatsioon andis ühe punkti, kokku oli võimalik saada 30 punkti. Statistilise analüüsi tarbeks jagati mediaanile vastavalt tulemused kõrgeteks ja madalateks.

Negatiivsete sündmuse võimalikku toimumist mõõdeti 479-l katseisikul (222 poissi, 257 tüdrukut), kelle skoor oli keskmiselt 3,1 punkti (SD=2,68). Poiste

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

tulemused jäid vahemikku 0-12, keskmine punktisumma oli 2,96 (SD=2,40). Tüdrukutel esines eelneva aasta jooksul 0-17 küsimustikus nimetatud negatiivset elusündmust, keskmine tulemus oli 3,22 (SD=2,89).

Madalaks stressirohkete elukogemuste arvuks loeti 0-3 eelneva aasta jooksul toimunud negatiivset sündmust ja kõrgeks 4-17 (Kurrikoff, 2012). Vähese negatiivsete elusündmuste arvuga oli 310 ehk 64,7% (146 ehk 65,8% poistest, 164 ehk 63,8% tüdrukutest) ja kõrgega 169 ehk 35,3% (76 ehk 34,2% poistest, 93 ehk 36,2% tüdrukutest) katseisikutest.

Statistiline analüüs

Järeldav statistiline analüüs viidi läbi programmi IBM SPSS Statistics 21.0 abil.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonnategurite (soojus ja väärkohtlemine peres; negatiivsete elusündmuste arv) eraldiseisvat mõju agressiivsusele, motoorsele rahutusele, keskendumisraskustele, impulsiivsusele/hüperaktiivsusele ja tähelepanupuudulikkusele analüüsiti mitteparametriliste Mann-Whitney U-testi abil. Vastavate tegurite koosmõju uurimiseks käitumisele aga kasutati interaktsioonanalüüsi ANOVA, millele järgnes post hoc võrdlusprotseduur.

Kuna MAOA on x-liiteline geen (Levy et al., 1989), siis jäeti järeldavast statistikast MAOA mõjust käitumisele ja MAOA ja keskkonna koosmõjust hüperaktiivsusele ja agressiivsusele välja 92 tüdrukute andmed, kes on selle geeni suhtes heterosügootsed. Katseisikute arvust moodustasid nende tüdrukute hulk 15,8%.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

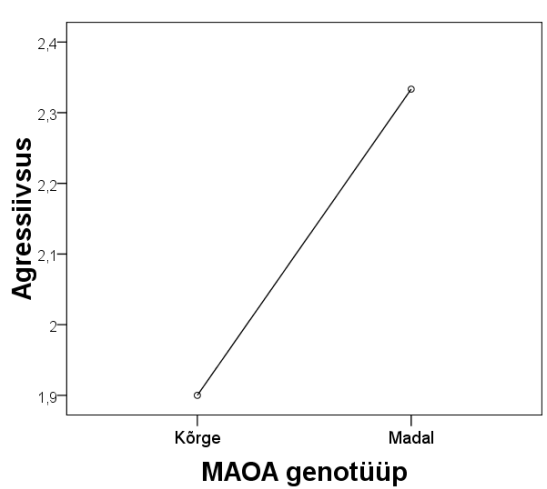
TULEMUSED

MAOA transkriptsiooniaktiivsuse seos hüperaktiivsuse ja agressiivsusega

af Klintebergi 7-punktiline skaala

Mann-Whitney U-testi tulemuste kohaselt ei esine statistiliselt olulist seost ($p < 0.05$) MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja agressiivsuse ($U = 4854$, $p = 0,154$), motoorse rahutuse ($U = 5169$, $p = 0,521$) või keskendumisraskustega ($U = 5325$, $p = 0,776$).

Tüdrukute ($N = 88$) Mann-Whitney U-testi tulemus MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja agressiivsuse seosest näitab, et analüüsitud tegurite vahel esineb tendents ($U = 453$, $p = 0,053$), kusjuures agressiivsust esineb rohkem madala MAOA aktiivsusega alleeli omavatel tüdrukutel (Joonis 3). Peale eeltoodu rohkem genotüübi ja käitumise koosmõjusid ei esine.



Joonis 3. MAOA genotüübi mõju agressiivse käitumise avaldumisele 15. a tüdrukutel.

SNAP-IV skaala

242 katseisiku andmete põhjal tehtud Mann-Whitney U-testi analüüs näitas, et MAOA transkriptsiooniaktiivsusel puudub statistiliselt oluline seos ($p < 0.05$) nii SNAP-IV skaalal mõõdetud tähelepanematu ($U = 5873$, $p = 0,388$) kui ka hüperaktiivse/impulsiivse ($U = 5753$, $p = 0,26$) käitumisega. Analüüsis oli 166 kõrge ja

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

72 madala MAOA transkriptsiooniaktiivsusega katseisikut.

Ka analüüs poiste (N=146) ja tüdrukute (N=96) kohta eraldi näitas, et puudub seos MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja ATH sümptomite vahel normpopulatsioonis.

Keskkonnategurite seos agressiivse ja hüperaktiivse käitumisega

Tartu perekonnasuhete skaala

Mann-Whitney U-testi analüüs ei näidanud soojuse seost ATH sümptomite avaldumisega normpopulatsioonis (Tabel 4). Tüdrukutel mõjutab perekondlik soojus tähelepanematu käitumise ilmnemist ($U=3772$, $p=0,029$) ning vastavat käitumist esineb enam madala soojusega perekonnast pärit tüdrukutel ($p=0,034$).

Väärkoheldud noortel võib esineda agressiivsust ($U=3977$, $p=0,014$), motoorset rahutust ($U=13359$, $p=0,025$) ja tähelepanematust ($U=15322$, $p=0,014$; Tabel 4). Poistel esineb väärkohtlemise statistiliselt oluline mõju tähelepanematuse ($U=2542$, $p=0,010$) ning tüdrukutel agressiivsuse ($U=3977$, $p=0,010$) ilmnemisele. Nimetatud käitumisvormid avalduvad enam kõrge väärkohtlemise skooriga katseisikutel.

Tabel 4. Mann-Whitney U testi tulemused keskkonnategurite mõjust hüperaktiivsele ja agressiivsele käitumisele

Mann-Whitney	af Klintebergi 7-punktiline skaala			SNAP-IV skaala	
	Agressiivsus	Motoorne rahutus	Keskendumis-raskused	Tähelepanematu	Hüperaktiivne Impulsiivne
Soojus					
U	12078,500	12670,500	12430,000	13692,000	14654,000
z	-0,997	-0,161	-0,455	-1,459	-0,440
p	0,319	0,872	0,649	0,145	0,660
Väärkohtlemine					
U	3976,500	13359,000	14435,000	15321,500	16635,500
z	-2,445	-2,243	-1,163	-2,453	-1,253
p	0,014	0,025	0,245	0,014	0,210
Negatiivsed elusündmused					
U	15154,000	14271,500	14490,000	15830,000	17246,500
z	-2,751	-3,533	-3,279	-3,997	-2,883
p	0,006	<0,0001	0,001	<0,0001	0,004

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Negatiivsete elusündmuste skaala

Mann-Whitney U-testi kohaselt mõjutavad negatiivsed elusündmused normpopulatsioonis ATH sümptomite avaldumist (Tabel 4).

Nii poistel kui ka tüdrukutel esineb stressirohkete elusituatsioonide mõju motoorse rahutuse (vastavalt $U=2937$, $p=0,001$, $U=4196$, $p=0,048$) ja tähelepanematuse (vastavalt $U=3322$, $p=0,005$, $U=4538$, $p=0,002$) ilmnemisele. Poistel on negatiivsete elusündmuste statistiliselt oluline mõju ka agressiivsuse ($U=3302$, $p=0,031$) ja keskendumisraskuste ($U=3041$, $p=0,004$) ning tüdrukutel hüperaktiivsuse/impulsiivsuse ($U=4572$, $p=0,002$) avaldumisele. Kõikidel nimetatud juhtudel esineb käitumist rohkem nendel poistel ja tüdrukutel, kellel on kõrge negatiivsete elusündmuste skoor.

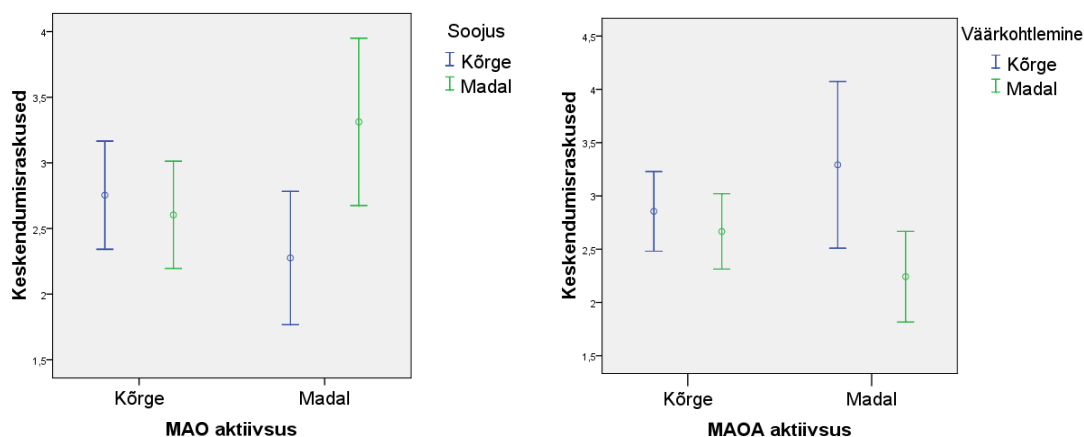
MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja keskkonnategurite seos hüperaktiivsuse ja agressiivsusega

af Klintebergi 7-punktiline skaala

Kahesuunalise interaktsioonanalüüsi kohaselt ei esine agressiivse käitumise avaldumisel 15-aastaste noorte seas MAOA genotüübi ja perekonnasuhete (soojus $F(1,180)=0,90$, $p=0,344$), väärkohtlemine ($F(1,195)=1,00$, $p=0,319$)) ega MAOA genotüübi ja negatiivsete elusündmuste esinemise ($F(1,227)=0,01$, $p=0,925$) olulist koosmõju.

Esines statistiliselt oluline MAOA genotüübi ja perekondliku soojuse koosmõju keskendumisraskuste ilmnemisele ($F(1,179)=5,68$, $p=0,018$). Keskendumisraskuseid on rohkem MAOA madala aktiivsusega geenialleeli kandjail, kellel peres vähe soojust ($p=0.05$). Kõrge aktiivsusega MAOA alleelide kandjaid perekondliku soojuse puudumine nii palju ei mõjuta (Joonis 5). Sama käitumise avaldumise osas on märgata tendentsi ka MAOA genotüübi ja väärkohtlemise koosinemisel ($F(1,194)=3,21$, $p=0,075$). Post-hoc test näitas, et madala MAOA transkriptsiooniaktiivsusega noored on väärkohtlemisele tundlikud ($p=0,012$, Joonis 5).

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele



Joonis 5. MAOA genotüübi ja soojuse või väärkohtlemise koosmõju keskendumisraskuste avaldumisele 15-aastastel noortel.

Märkus. Vurrud tähistavad vea 95% usalduspiiri. Madala MAOA aktiivsuse erinevused on olulised ($p < 0,05$)

Interaktsioonanalüüs ei näidanud MAOA genotüübi ja negatiivsete elusündmuste olulist koosmõju keskendumisraskuste avaldumisele ($F(1,226)=0,05$, $p=0,817$).

Motoorse rahutuse ilmnemisel puudus geeni ja keskkonna koosmõju: MAOA genotüüp ja soojus ($F(1,179)=0,48$, $p=0,488$), MAOA genotüüp ja väärkohtlemine ($F(1,194)=0,002$, $p=0,966$), MAOA genotüüp ja negatiivsed elusündmused ($F(1,226)=0,64$, $p=0,426$).

Dispersioonanalüüs poistel ja tüdrukutel eraldi näitas, et MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja väärkohtlemise interaktsioon mõjutab keskendumisraskuste avaldumist poistel ($F(1,114)=4,15$, $p=0,044$). Keskendumisraskuseid esineb rohkem nendel väärkoheldud poistel, kes on MAOA madala aktiivsusega geenialleeli kandjad ($p=0,002$). Sama käitumise avaldumisel esineb poistel ka MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ja soojuse faktorite koosmõju tendents ($F(1,107)=3,77$, $p=0,055$).

SNAP-IV skaala

Tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivse/impulsiivse käitumise ilmnemist ei mõjuta MAOA genotüübi ja soojuse (vastavalt $F(1,193)=2,89$, $p=0,091$; $F(1,193)=0,70$, $p=0,405$), MAOA genotüübi ja väärkohtlemise (vastavalt $F(1,208)=1,57$, $p=0,211$; $F(1,208)=0,18$, $p=0,670$) ning MAOA aktiivsuse ja

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

negatiivsete elusündmuste (vastavalt $F(1,241)=0,02$, $p=0,902$; $F(1,241)=0,182$, $p=0,670$) interaktsioonid.

Ka poisse ja tüdrukuid eraldi analüüsides olulist MAOA genotüübi ja keskkonnafaktorite koosmõju käitumise avaldumisele ei ilmnenud.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

ARUTELU JA JÄRELDUSED

Seminaritöös analüüsiti MAOA vntr polümorfismi, perekondlike olude ja negatiivse sisuga elusündmuste mõju ning koosmõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele normpopulatsioonis.

Kaksikute ja perekonnauuringud näitavad ATH pärilikku komponenti (Rhee jt, 1999). Molekulaargeneetika on teadlastel aidanud leida ATH kandidaatgeene (Faraone jt, 1998), millest üks on MAOA (Levy jt, 1989). Häire on äärmuslikult väljendunud käitumine, kuid põhjust on ka uurida, kas genotüübil on mõju alalävisele sümptomaatikale (Harro jt, 2001; Kiive jt, 2007; Kurrikoff, 2012). Käesolevas töös ei leitud MAOA transkriptsiooniaktiivsuse mõju agressiivse ja hüperaktiivse käitumise avaldumisele rahvastikupõhises noorukite valimis. Tüdrukutel esines tendents antud genotüübi mõjust agressiivsusele: madala aktiivsusega MAOA alleeli omavad tüdrukuid hindasid õpetajad keskmiselt agressiivsemaks kui kõrge aktiivsusega MAOA alleeli kandjaid. Kuna analüüsist eemaldati heterosügootsete tüdrukute andmed, on vajalik analüüs suurema valimiga, et näha, kas madal MAOA transkriptsiooniaktiivsus mõjutab tüdrukutel agressiivse käitumise avaldumist. Varasemalt on positronemissioontomograafia uuring näidanud, et vähenenud MAOA seostumine prefrontaalses ajukoores mõjutab agressiivsust meestel (Alia-Klein jt, 2008). Samuti on leitud, et MAOA puudulikkus korreleerub Hollandi meestel impulsiivse agressiivsusega (Brunner jt, 1993).

Kuigi geneetilist mõju peetakse äärmiselt oluliseks ja kõikjale tungivaks, ei ole see enamasti otsene (Rutter, 2007). Käitumisgeneetika valdkonnas otsitakse vastuseid küsimusele, millises vahekorras geenid ja keskkond mõjutavad inimese käitumuslikku eripära. Kuigi selle valdkonna aluseelduseks on, et DNA omab kaalu inimese käitumises, on oluline arvestada, et päritakse geenid, mis mõjutavad füsioloogiliste protsesside arengut, mis omakorda panustavad iseloomu ja käitumisse (Crane jt, 2009). Ei ole tõenäoline, et üks geen vastutab kompleksse käitumise eest; samas väidavad psühholoogid, et inimene võib omada vastavat geneetilist käitumuslikku eelsoodumust, mis avaldub sobiva keskkondliku stiimuli mõjul (Crane jt, 2009). Sellest tulenevalt ei ole teadlased piirdunud vaid kandidaatgeenide otsimisega, vaid peavad arvestama ka keskkondlikke faktoreid.

Varasemalt on näidatud, et lapse sotsiaalne keskkond võib mõjutada agressiivse ja hüperaktiivse käitumise ilmnemist (Frick, 1994; Barkley jt, 1990).

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Seminaritöös leiti, et väärkoheldud noortel esineb agressiivset ja tähelepanematut käitumist ning motoorset rahutust sagedamini kui neil, kes väärkohtlemist ei raporteerinud. Kogetud negatiivsete elusündmuste arv on oluline ATH sümptomite avaldumisel normpopulatsioonis, omades statistiliselt olulist kaalu kõigi af Klintebergi 7- punktilise ja SNAP-IV skaaladel mõõdetud käitumiste ilmnemisel, seega kõrge negatiivsete elusündmuste arv mõjutab agressiivse ja hüperaktiivse käitumise avaldumist. Tulemused väärkohtlemise ja stressirohkete elusündmuste mõjust käitumisele seostuvad uurimustega, mis peegeldavad, et lapsed, kellel on ATH, võivad olla kogenud ebastabiilset perekonnaelu, näiteks vanemate lahutust või sagedast elukohavahetust (Frick, 1994). Samuti esineb näiteks seos lapse ATH sümptomite avaldumise ja isa vastutustundetu ja antisotsiaalne käitumise vahel (Barkley jt, 1990).

Seminaritöös leiti, et tähelepanematumad on tüdrukud, kes elavad perekondades, kus nad saavad vähe perekondlikku tuge. Samuti on väärkoheldud tüdrukud agressiivsemad ning motoorset rahutust, tähelepanematut ja hüperaktiivset/impulsiivset käitumist esineb rohkem tüdrukutel, kes kogevad palju stressirohkeid elusituatsioone. Enam väärkohtlemist kogevatel poistel esineb probleeme tähelepanematusena. Samuti võib negatiivsete elusündmuste kogemine muuta neid agressiivsemaks ja tähelepanematumaks ning tekitada probleeme motoorse rahutuse ja keskendumisraskustega. Kuigi seminaritöös leiti keskkonna mõju käitumisele, ei saa analüüsis aga jääda ühepoolseks ning on oluline arvestada, et perekondlikud mõjud võivad olla nii geneetilised kui ka keskkondlikud.

Geenide ja keskkonna interaktsiooni mõjust ATH sümptomite avaldumisele on võrdlemisi vähe teada, kuid GxE koosmõju uuringuid tehakse järjest enam (Banaschewski jt, 2010). Tulemused näitasid, et keskkonnateguritele võivad olla tundlikud madala MAOA transkriptsiooniaktiivsusega noored: keskendumisraskuseid esines enam MAOA madala aktiivsusega geenialleeli kandjail, kes kogevad väärkohtlemist või vähe perekondlikku soojust. Madala MAOA aktiivsuse ja lapsepõlve väärkohtlemise interaktsiooni mõju antisotsiaalsele käitumisele on näidanud metaanalüüs (Taylor jt, 2007) ja assotsiatsiooniuuringud (Weder jt, 2009; Fergusson jt, 2012), kuigi interaktsiooniefektid on nendes töödes väikesed. Samas 5249 lapse andmetega läbi viidud analüüs näitas väärkohtlemise mõju noorukieas poiste käitumisprobleemidele, kuid ei toonud välja MAOA genotüübi või GxE interaktsiooniefekte (Kieling jt, 2013).

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Analüüs sugudel eraldi näitas, et nimetatud madala MAOA transkriptsiooniaktiivsuse ning vähese soojuse ja väärkohtlemise GxE mõjud keskendumisraskuste avaldumisele esinesid poistel. ATH esinemissagedus on suurem poistel (Cheon jt, 2009) ning on oluline edasi uurida, miks just poiste keskendumisraskuste ilmnemist vastavad interaktsioonid mõjutavad. Tulemusi võis kallutada tüdrukute eelpool nimetatud põhjusel väikeseks jäänud valim. Antud töös 305 tüdruku andmetega tehtud analüüs keskkonna mõjust käitumisele andis ATH sümptomite seoseid nii soojuse, väärkohtlemise kui negatiivsete elusündmustega, seega on tulemuste kontrolliks vajalik tüdrukute GxE analüüs läbi viia esinduslikuma valimiga. Kuna psühhosotsiaalne keskkond võib mõjutada geeniekspressiooni olulistest arengufaasides (Howe, 2010), võib käitumine avalduda ka hiljem ning käitumist on sellest tulenevalt vaja uurida ka vanuse edenedes.

Seminaritöö põhjal võib järeldada, et MAOA vntr polümorfismil ei ole iseseisvat mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele rahvastikupõhises noorukite valimis, ent esineb MAOA genotüübi koosmõju kehvade peresuhetega. Halvematele peresuhetele on tundlikumad MAOA madala aktiivsusega geenialleeliga noored, mis väljendub keskendumisraskuste sagedasemas esinemises.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

TÄNUAVALDUSED

Soovin tänada oma juhendajat Evelyn Kiivet molekulaargeneetika vastu huvi tekitamise eest. Ta võttis vaevaks iga tekkinud küsimust põhjalikult selgitada, kaotamata innustavat optimismi. Olen talle ka väga tänulik mitme ajaplaneerimise õppetunni eest.

KIRJANDUSE LOETELU

- af Klinteberg, B., Magnusson, D. (1989). Aggressiveness and hyperactive behaviour as related to adrenaline axcretion. *European Journal of Personality*, 3, 81-93.
- Alia-Klein, N., Goldstein, R.Z., Kriplani, A., Logan, J., Tomasi, D., Williams, B., Telang, F., Shumay, E., Biegon, A., Craig, I.W., Henn, F., Wang, G.J., Volkow, N.D., Fowler, J.S. (2008). Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *Journal of Neuroscience*, 28, 5099–5104.
- Bach, A.W.J., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.-W., Seeburg, P.H., Shih, J.C. (1988). cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: Molecular basis of differences in enzymatic properties. *Neurobiology*, 85, 4934-4938.
- Backteman, G., Magnusson, D. (1981). Longitudinal stability of personal characteristics. *Journal of Personality*, 49, 148-160.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., Coghill, D. (2010). Moleculargenetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19, 237–257.
- Barkley, R.A., Fischer, M., Edelbrock, C.S., Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria. I. An 8-year prospective follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 546-557.
- Brunner, H.G., Nelen, M., Breakfield, X.O., Ropers, H.h., van Ost, B.A. (1993). Abnormal behaviour associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262, 578-580.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Müller, U., Aguet, M., Babinet, C., Shih, J.C., De Maeyer, E. (1995). Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking MAOA. *Science*, 268, 1763-1766.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854.
- Cattell R.B. (1966). The scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*, 1, 245–276.
- Cheon, K.A., Cho, D.Y., Koo, M.S., Song, D.H., Namkoong, K. (2009). Association between homozygosity of G allele at Alpha-2a-Adrenergic Receptor Gene and Methylphenidate Response in Korean Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 65, 564-570.
- Crane, J., Hannibal, J. (2009). IB Psychology Course Companion: International Baccalaureate Diploma Programme. Oxford University Press, Oxford.
- Diagnostic and Statistical Manual-IV, Text Revision (2013). 1.03.2013. <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

- Faraone, S.V., Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 44, 951-958.
- Faraone, S.V., Sergeant, J., Gillberg, C., Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2, 104-113.
- Fergusson, D.M., Boden, J.M., Horwood, L.J. (2012). Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour. *The British Journal of Psychiatry*, 200, 116-123.
- Frick, P.J. (1994). Family dysfunction and the disruptive behavior disorder: A review of recent empirical findings. *Advances in Clinical Child Psychology*, 16, 203-206.
- Gittelman, R., Mannuzza, S., Shenker, R., & Bonagura, N. (1985). Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, 42, 937-947.
- Haberstick, B.C., Lessem, J.M., Hopfer, C.J., Smolen, A., Ehringer, M.A., Timberlake, D., Hewitt, J.K. (2005). Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 135B, 59-64.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Orelund, L., Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: The effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 1497-1511.
- Hiio, K. (2006). Seosed depressiivsuse ja serotoniini transporteri (5-HTT) geeni polümorfismi vahel 15-18 aastastel noorte seas. *Seminaritöö*, TÜ.
- Howe, D. (2010). ADHD and its comorbidity: an example of gene-environment interaction and its implications for child and family social work. *Child and Family Social Work*, 15, 265-275.
- Jacob, C.P., Müller, J., Schmidt, M., Hohenberger, K., Gutknecht, L., Reif, A., Schmidtke, A., Mössner, R., Lesch, K.P. (2005). Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1711-1718.
- Kieling, C., Hutz, M.H., Genro, J.P., Polanczyk, G.V., Anselmi, L., Casey, S., Hallal, P.C., Barros, F.C., Victora, C.G., Menezes, A.M.B., Rohde, L.A. (2013). Gene-environment interaction in externalizing problems among adolescents: evidence from the Pelotas 1993 Birth Cohort Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 298-304.
- Kiive, E., Fischer, K., Harro, M., Harro, J. (2007). Platelet monoamine oxidase activity in association with adolescent inattentive and hyperactive behaviour: A prospective longitudinal study. *Personality and Individual Differences*, 43, 155-166.
- Kiive, E., Kurrikoff, T., Mäestu, J., Harro, J. (2010). Effect of alpha2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34, 219-24.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I.W., Moffitt, T.E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913.
- Kurrikoff, T. (2012). Interpersonal relationships and behaviour: moderation by functional gene variants. *Doktoritöö*, TÜ.
- Li, J., Wang, Y., Zhou, R., Zhang, H., Yang, H., Yang, L., Wang, B., Faraone, S.V. (2007). Association Between Polymorphisms in Serotonin Transporter Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Chinese Han Subjects. *American Journal of Medical Genetics Part B* 144B, 14-19.
- Levy, E.R., Powell, J.F., Buckle, V.J., Hsu, Y.P., Breakefield, X.O., Craig, I.W. (1989). Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics*, 5, 368-70.
- Magnusson, D., Duner, A., Zetterblom, G. (1975). Adjustment. *A Longitudinal Study*. Wiley, New York.
- Manuck, S.B., Flory, J.D., Ferrell, R.E., Mann, J.J., Muldoon, M.F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase: A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research*, 95, 9-23.
- Nilsson, K.W., Sjöberg, R.L., Damberg, M., Leppert, J., Ohrvik, J., Alm P.O., Lindström, L., Orelund, L. (2005). Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biological Psychiatry*, 59, 121-127.
- Paaver, M., Nordquist, N., Parik, J., Harro, M., Orelund, L., Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology*, 194, 545-554.
- Park, L., Nigg, J.T., Waldman, I.D., Nummy, K.A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., Friderici, K.H. (2005). Association and linkage of α -2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Molecular Psychiatry*, 10, 572-580.
- Rhee, S.H., Waldman, I.D., Hay, D.A., Levy, F. (1999). Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 24-41.
- Rommelse, N.N.J., Altink, M.E., Arias-Vásquez, A., Buschgens, C.J.M, Fliers, E., Faraone, S.V., Buitelaar, J.K., Sergeant, J.A., Oosterlaan, J., Franke, B. (2008). Differential association between MAOA, ADHD and neuropsychological functioning in boys and girls. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1524-1530.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

- Rutter, M (2006). The promotion of resilience in the face of adversity. *In: Clarke-Stewart A, Dunn J (eds). Families Count: Effects on Child and Adolescent Development*. Cambridge University Press, New York.
- Rutter, M. (2007). Geenid ja käitumine. Looduse ja kasvatuseskoosmõju. Kirjastus Pegasus, Tallinn.
- Sabol, S.Z., Hu, S., Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 103, 273–279.
- Swanson, J.M., Kraemer, H.C., Hinshaw, S.P., Arnold, L.E., Conners, C.K., Abikoff, H.B. (2001). Clinical Relevance of the Primary Findings of the MTA: Success Rates Based on Severity of ADHD and ODD Symptoms at the End of Treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40, 168-179.
- Taylor, A., Kim-Cohen, J. (2007). Meta-analysis of gene–environment interactions in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 19, 1029-1037.
- Weder, N., Zhu Yang, B., Douglas-Palumberi, H., Massey, J., Krystal, J.H., Gelernter, J., Kaufman, J. (2009). MAOA Genotype, Maltreatment, and Aggressive Behavior: The Changing Impact of Genotype at Varying Levels of Trauma. *Biological Psychiatry*, 65, 417–424.
- Widom, C., McGloin, J. (2001). Resilience among abused and neglected children grown up. *Developmental Psychopathology*, 13, 1021–1038.

MAOA vntr polümorfismi ja keskkonna mõju agressiivsele ja hüperaktiivsele käitumisele

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Marja Popov